

UTILISATION D'UNE COMPOSITION PAUVRE EN POLYAMINES POUR LA REALISATION D'UN ALIMENT THERAPEUTIQUE HUMAIN

L'invention concerne le domaine pharmaceutique.

Plus précisément, l'invention concerne l'utilisation nouvelle de compositions  
5 alimentaire pauvres en polyamines pour la réalisation d'un aliment susceptible d'avoir des effets thérapeutiques.

Les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) localisés au niveau des synapses des neurones sont composés de sept sous-unités connues, à savoir : NR1, NR2a, NR2b, NR2c, NR2d, NR3a, NR3b.

10 Il a été découvert que les récepteurs NMDA, et notamment la sous-unité NR2B, jouent un rôle critique dans de nombreux types de pathologies d'origine neuronale. La stimulation de ces récepteurs provoque en effet l'apoptose neuronale, et induit de ce fait des maladies neuro-dégénératives. Ces récepteurs sont aussi impliqués dans la perception de la douleur (voir : J.M Loftis, A. Janowsky /  
15 Phamacology & Therapeutics 97 (2003) 55-85).

L'utilisation clinique d'antagonistes des récepteurs NMDA est toutefois d'un intérêt très limitée du fait de l'induction d'effets secondaires psychotomimétiques (hallucinations, troubles mnésiques et d'apprentissage, troubles psychomoteurs....).

L'objectif de la présente invention est de proposer une alternative à  
20 l'utilisation de tels antagonistes, pour inhiber efficacement le fonctionnement de la sous-unité NR2B des récepteurs NMDA, c'est-à-dire sans induire d'effet indésirable majeur.

Un objectif de la présente invention est ainsi de proposer un agent thérapeutique susceptible de traiter les maladies neuro-dégénératives induites par la  
25 stimulation de cette sous-unité.

Un autre objectif de la présente invention est de proposer un agent thérapeutique permettant de lutter contre le développement d'une sensibilisation à la

douleur, contre la mémorisation de la douleur et par voie de conséquence contre la chronicisation de la douleur.

Notamment un objectif de la présente invention est de proposer un agent thérapeutique permettant, le cas échéant, de restaurer les effets analgésiques des substances opioïdes en s'opposant au processus de tolérance.

Les opioïdes, telle la morphine, sont des analgésiques puissants dont l'utilisation est largement répandue. Toutefois, ils provoquent aussi, de manière dose-dépendante, le développement d'une hypersensibilité à la douleur à long terme (effet dit pronociceptif) conduisant à des hyperalgésies (sensation douloureuse exagérée à un stimulus nociceptif) et des allodynies (sensation ressentie comme douloureuse à un stimulus non nociceptif) de longue durée. Cette augmentation de sensibilité à la douleur pourrait rendre compte de l'apparition d'une tolérance aux effets analgésiques (Simonnet et al., NeuroReport, 2003, 14, 1-7).

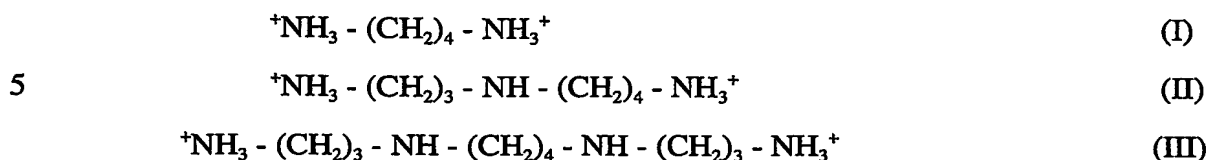
Ces objectifs sont atteints grâce à l'invention qui concerne l'utilisation nouvelle d'une composition alimentaire à usage humain présentant moins de 1600 picomoles de polyamines pour la réalisation d'un aliment thérapeutique destiné à lutter contre un syndrome ou une pathologie dans lequel la sous-unité NR2-B du récepteur N-méthyl-D-aspartate est impliquée.

On notera que de telles compositions alimentaires à usage humain sont connues en tant que telles et décrites dans WO-9500041 au nom de la Demanderesse.

Dans le cadre de WO-9500041, ces compositions sont utilisées comme agent anti-cancéreux (notamment pour le cancer de la prostate), pour stimuler le système immunitaire, pour stimuler l'activité des cellules NK, pour stimuler la production endogène d'interleukine-2, comme agent antalgique et comme agent visant à réduire l'appétit.

De telles compositions alimentaires pourront être administrées par voie entérale, c'est-à-dire par la bouche, mais aussi par voie parentérale par exemple à l'aide d'une sonde.

On rappelle que les polyamines et tout particulièrement la putrescine (I), la spermidine (II) et la spermine (III) sont présentes dans toutes les cellules.



Bien que ces molécules aient été longtemps considérées comme dénuées de tout rôle physiologique et ne représentant qu'une étape terminale du catabolisme tissulaire, de nombreux travaux scientifiques ont montré que les polyamines issues de la décarboxylation de l'ornithine étaient en fait des molécules biologiquement actives et capables d'intervenir à différents niveaux importants de la vie de la cellule.

Ces molécules que l'on trouve non seulement à l'intérieur même des cellules mais également à l'état circulant dans les liquides biologiques de l'organisme, tels que le sang sont issues de trois sources principales :

- la prolifération cellulaire physiologique (croissance et/ou renouvellement des cellules constitutives de l'organisme) et tumorale,
- l'alimentation,
- les bactéries intestinales.

Différents travaux ont par ailleurs mis en évidence que, chez l'animal, l'administration conjointe :

- d'une alimentation dépourvue de polyamines,
- d' $\alpha$ -DFMO,
- d'un inhibiteur de la polyamine-oxydase (PAO) supprimant la rétroconversion oxydative de la spermidine et de la spermine en putrescine, et

- de néomycine et de métronidazole,

entraîne une inhibition quasi-totale de la progression tumorale du carcinome pulmonaire de Lewis 3LL (Seiler N. et al, Cancer Research, 1990, n°50, pp. 5077-5083), du glioblastome humain U251 (Moulinoux J-Ph. et al, Anticancer Research, 5 1991, n°11, pp. 175-180), de l'adénocarcinome de la prostate Dunning MAT-LyLu (Moulinoux J-Ph. et al, Journal of Urology, 1991, n° 146, pp. 1408,1412) et du neuroblastome humain neuro 2a (Quemener et al, "Polyamines in the gastro-intestinal tract", Dowling R.H., Fölsch I.R. et Löser C Ed., Kluwer Academic Publishers Boston, 1992, pp. 375-385).

10 Il a par ailleurs été également démontré chez l'animal que la déplétion en polyamines pouvait considérablement potentialiser les effets antiprolifératifs des drogues antitumorales conventionnelles (méthotrexate, cyclophosphamide, vindesine) tout en allongeant le temps de survie des animaux et pouvait permettre de réduire les quantités de drogues administrées tout en conservant le même effet antitumoral  
15 (Quemener V. et al, "Polyamine deprivation enhances antitumoral efficacy of chemotherapy", Anticancer Research n°12, 1992, pp. 1447-1454).

La présente invention vise donc à couvrir une nouvelle utilisation de telles compositions alimentaires, utilisation non évidente au vu de l'art antérieur, à savoir la lutte contre les syndromes ou pathologies dans lesquels la sous-unité NR2-B du  
20 récepteur N-méthyl-D-aspartate est impliquée.

Au niveau du système nerveux, les polyamines sont capables d'agir (entre autres effets) sur un site membranaire localisé sur la sous-unité NR1 des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA). En activant ce site récepteur (sites polyamines), les polyamines lèveraient l'inhibition exercée par un site sensible aux protons localisé  
25 également sur la sous-unité NR1 (proton sensor H<sup>+</sup>) lui-même inhibiteur du fonctionnement du récepteur-canal NMDA. Cette levée d'inhibition permettrait les

interactions allostériques entre les sous-unités NR1 et NR2B permettant un bon fonctionnement des récepteurs NMDA (Traynelis et al., Science, 1995, 268, 873-876)

Parmi les syndromes et pathologies dans lesquels la sous-unité NR2-B du récepteur N-méthyl-D-aspartate est impliquée, on peut citer :

- 5           - la sensibilisation et la mémorisation de la douleur, et corollairement sa chronicisation ;
- la tolérance aux effets analgésiques des analgésiques opioïdes tels que la morphine et les morphinomimétiques ;
- la maladie d'Alzeihmer ;
- 10          - l'ischémie ;
- la maladie de Parkinson ;
- la chorée de Huntington ;
- l'épilepsie ;
- la démence, dont celle succédant à une infection virale ;
- 15          - la psychose maniaco-dépressive et autres syndromes de personnalités bipolaires ;
- la dépendance vis-à-vis de différentes substances à potentialité toxicomanogène (alcool, tabac, drogues...) et les comportements compulsifs en résultant ;
- 20          - les acouphènes.

La présente invention est donc susceptible d'être mise en œuvre pour traiter ces pathologies ou syndromes.

Préférentiellement, la composition utilisée selon la présente invention contient moins d'environ 400 picomoles/g de putrescine, moins d'environ 400 picomoles/g de spermidine, moins d'environ 400 picomoles/g de spermine et moins d'environ 400 picomoles/g de cadavérine.

Préférentiellement, la composition utilisée selon la présente invention contient moins d'environ 400, préférentiellement moins d'environ 200, picomoles/g de polyamines.

Avantageusement, la composition utilisée selon la présente invention contient  
5 moins d'environ 100, préférentiellement moins d'environ 50, picomoles/g de putrescine, moins d'environ 100, préférentiellement moins d'environ 50, picomoles/g de spermidine, moins d'environ 100, préférentiellement moins d'environ 50, picomoles/g de spermine et moins d'environ 100, préférentiellement moins d'environ 50, picomoles/g de cadavérine. Une telle composition apporte, journallement, au  
10 moins 17 fois moins de putrescine, 40 fois moins de cadavérine, 70 fois moins de spermidine et 220 fois de spermine que l'alimentation naturelle humaine la plus pauvre qui soit en teneur de polyamines, mais qui réponde néanmoins aux besoins nutritionnels humains.

15 Selon une variante, la composition utilisée selon la présente invention comprend en outre, en pourcentage de poids sec par rapport au poids sec total : 10 à 35% de lipides, 8 à 30% de protéines, 35 à 80% de glucides, jusqu'à 10% d'un mélange constitué de vitamines, de minéraux et d'électrolytes.

Une telle composition pourra être présentée sous forme sèche à dissoudre  
20 extemporanément dans un véhicule neutre ou sous forme liquide prête à l'emploi. Dans tous les cas, la composition est présentée sous forme stérile.

Une telle composition est particulièrement bien adaptée à l'homme et constitue un substitutif alimentaire qui permet de carencer les patients de façon efficace en polyamines. Une telle composition permet en effet d'alimenter un patient de façon  
25 satisfaisante tout en induisant une carence en polyamines, d'une part en inhibant la synthèse intracellulaire de polyamines et d'autre part en diminuant l'apport de polyamines exogènes.

Une telle composition permet d'inhiber fortement la synthèse endogène des polyamines et diminue de façon très importante l'apport en ces composés puisque les différents ingrédients qui la constituent en sont quasiment dépourvus. Afin de diminuer également les apports en polyamines par les bactéries intestinales, cette composition pourra être administrée concomitamment à une décontamination du tractus gastro-intestinal au moyens d'antibiotique(s) et/ou d'antiparasitaire(s), tels que, par exemple, la néomycine et le métronidazole. On pourra d'ailleurs envisager d'inclure de tels antibiotique(s) et/ou antiparasitaire(s) directement dans ladite composition, sans sortir du cadre de l'invention.

Les nutriments utilisés dans la composition alimentaire selon l'invention possèdent une bonne valeur nutritionnelle même chez les sujets malades.

La quantité d'eau employée pour réaliser la composition utilisée selon la présente invention est déterminée pour que la composition soit plus ou moins liquide et puisse être facilement ingérée par le patient.

Le pourcentage pondéral du mélange constitué de vitamines, de minéraux et d'électrolytes est choisi de façon à répondre aux proportions, connues de l'homme du métier, devant se trouver dans une alimentation équilibrée.

Préférentiellement, la composition utilisée selon la présente invention contient moins de 100 picomoles/g de putrescine, moins de 100 picomoles/g de spermidine, moins de 100 picomoles/g de spermine, moins de 100 picomoles/g de cadavérine.

Une telle composition pourra être administrée conjointement à au moins un inhibiteur de la synthèse intracellulaire des polyamines.

Selon une variante intéressante de l'invention la composition utilisée selon la présente invention est enrichie avec au moins un inhibiteur de la synthèse intracellulaire des polyamines à raison d'au plus 15% en poids par rapport au poids

sec total de la composition et, préférentiellement, à raison d'une quantité comprise entre 0,2% et 7% en poids.

Les inhibiteurs de l'ODC utilisables sont choisis en particulier parmi les composés suivants :

- 5           Antagonistes du phosphate de pyridoxal
- . L-canaline
  - . N-(5'-phosphopyridoxyl)ornithine
- Inhibiteurs compétitifs
- 10           .alpha-hydrazino-ornithine
- .acide DL-alpha-hydrazino-delta-aminovalérique
  - .alpha-méthylornithine
  - . trans-3-déhydro-DL-ornithine
  - . 1,4-diamino-trans-2-butène
  - . 1,4-diaminobutanone
- 15           . rétinol, rétinoïdes, b-carotènes
- . polyphénols
  - . géraniol
  - . terpènes
  - . flavonoides
- 20           . procyanidines
- . resveratrol
- Inhibiteurs diaminés
- . 1,3-diaminopropane
- 25           . 1,3-diamino-2-propanol



. bis(éthyl)spermine

. guanidinobutylamine

Inhibiteurs suicides et irréversibles

. 2-difluorométhylornithine (DFMO)

5 . monofluorométhylornithine

. 2-monofluorométhylaldéhyde-ornithine

. 2-monofluorométhylaldéhyde-ornithine méthyl ester

. 5-hexyne-1,4-diamine

. trans-hex-2-ène-5-yne-1,4-diamine

10 . monofluorométhylputrescine

. difluorométhylputrescine

. alpha-allénylputrescine

. (2R,5R)-6-heptyne-2,5-diamine.

15 Parmi ces inhibiteurs, les inhibiteurs compétitifs sont particulièrement préférés et notamment l'alpha-méthylornithine (alpha-MO).

L'alpha-méthylornithine montre de nombreux avantages dans le cadre de l'utilisation proposée ici. En effet, l'alpha-MO présente l'intérêt d'être un composé naturel facilement synthétisable et a une constante d'inhibition élevée.

20 L'alpha-méthylornithine présente de plus l'avantage d'inhiber la synthèse des polyamines chez *Escherichia coli*, la bactérie la plus commune peuplant naturellement le tractus intestinal, ce qui n'est notamment pas le cas de l'a-DFMO.

Ainsi l'utilisation d'une composition alimentaire selon l'invention contenant en tant qu'inhibiteur de la synthèse intracellulaire des polyamines, de l'alpha-méthylornithine est-elle susceptible de réduire l'apport exogène de polyamines par les  
25 bactéries intestinales sans pour autant avoir recours à une antibiothérapie

concomitamment à l'administration de cette composition ou, pour le moins, en permettant de diminuer la dose d'antibiotiques administrée.

Enfin, l' $\alpha$ -MO présente l'avantage d'être un simple inhibiteur compétitif de l'ornithine décarboxylase et diminue fortement les risques d'accoutumance de l'organisme par mutation aboutissant à une résistance cellulaire accrue.

Selon une variante, l'utilisation de la composition selon l'invention est enrichie en vitamines, notamment celles apportées, chez l'être humain sain, par les bactéries intestinales. En effet, l'antibiothérapie qui peut accompagner l'administration de ladite composition peut aussi conduire à diminuer l'apport en certaines vitamines. Dans ce cas, il peut s'avérer nécessaire d'enrichir la composition utilisée en ces vitamines afin de ne pas provoquer de carence vitaminique à la suite de l'administration prolongée de ladite composition. Notamment, il pourra s'avérer utile d'enrichir la composition en vitamines ou en dérivés de vitamines. Certains dérivés de la vitamine A (acide rétinoïque) sont en effet des inhibiteurs de l'activité ODC.

Préférentiellement, les glucides de la composition utilisée appartiennent au groupe comprenant les polymères de glucose, les maltodextrines, le saccharose, les amidons modifiés, le glucose monohydraté, le sirop de glucose déshydraté, le monostéarate de glycérol et leurs mélanges. De tels glucides sont en effet digestibles même en cas de pathologie digestive.

Selon une variante de l'invention, les protéines utilisées appartiennent au groupe comprenant les protéines solubles du lait, les protéines de soja, les peptides de sérum, le jaune d'oeuf en poudre, le caséinate de potassium, les peptides non phosphorylés, les peptides de caséine, le caséinate mixte, l'isolat de soja et leurs mélanges.

Préférentiellement, les lipides appartiennent au groupe comprenant l'huile de beurre, l'huile d'arachide, les triglycérides à chaîne moyenne, l'huile de pépins de raisin, l'huile de soja, l'huile d'onagre et leurs mélanges. Avantageusement, lesdits lipides sont constitués par un mélange d'au moins une huile d'origine animale, d'au moins une huile d'origine végétale et de stéarate de glycérol.

Selon une variante de l'invention la composition utilisée selon la présente invention constitue une ration journalière alimentaire d'un être humain et comprend :

- éventuellement ledit inhibiteur de la synthèse intracellulaire des polyamines à raison de moins de 50g et préférentiellement à raison de 1 à 10 g,
- entre 75 g et 500 g de glucides,
- entre 20 g et 185 g de lipides,
- entre 20 g et 225 g de protéines,
- des vitamines, des minéraux et des électrolytes en quantités suffisantes pour répondre aux besoins nutritionnels journaliers d'un être humain.

Les quantités de vitamines, de minéraux et d'électrolytes utilisés sont connues de l'homme du métier et peuvent être facilement trouvées dans la littérature (voir par exemple, "Apports nutritionnels conseillés" Dupin, Abraham et Giachetti deuxième édition 1992, Ed. TEC et DOC Lavoisier)

Une telle composition permet, à elle seule, de répondre aux besoins nutritionnels journaliers d'un patient tout en permettant de réduire la synthèse intracellulaire et l'apport extérieur en polyamines. Elle constitue alors un aliment à part entière.

Bien sûr, il pourra être envisagé d'administrer une telle composition non pas en une seule prise mais en plusieurs prises espacées au cours de la même journée.

Chaque ration sera alors définie pondéralement de façon à constituer un sous-multiple d'une ration journalière alimentaire d'un être humain et comprendra:

- éventuellement ledit inhibiteur de la synthèse intracellulaire des polyamines à raison de moins de 50/X g et préférentiellement à raison de 1/X à 10/X g,
- entre 75/X g et 500/X g de glucides,
- entre 20/X g et 185/X g de lipides,
- entre 20/X g et 225/X g de protéines,
- des vitamines, des minéraux et des électrolytes en quantités suffisantes pour répondre partiellement aux besoins nutritionnels journaliers d'un être humain.

X étant un entier compris entre 2 et 8 et correspondant au nombre de rations devant être ingérées par le patient pour satisfaire ses besoins nutritionnels journaliers.

Le nombre de telles rations pourra être choisi de façon à répondre totalement aux besoins alimentaires journaliers du patient ou bien être choisi de façon à ne couvrir qu'une partie des besoins nutritionnels de celui-ci, le reste de ces besoins étant assurés par une alimentation naturelle pauvre en polyamines (jambon et pâtes ou riz par exemple).

Dans ce cas la composition alimentaire sera utilisée en tant que complément alimentaire.

Les inventeurs ont effectués différents travaux permettant d'établir chez le rat que l'utilisation d'un régime pauvre en polyamines permettait de lutter contre la sensibilisation et la mémorisation de la douleur, et par voie de conséquence la chronicisation de la douleur, mais également de restaurer l'efficacité de la morphine et des autres substances classées comme morphinomimétiques.

- Les figures 1a, 2a et 2b, 4a et 4b représentent des graphes relatifs aux différents résultats du test de Randal et Sellito modifié mis en œuvre par les inventeurs ;
- la figure 1b, 2c et 2d, 4c et 4d représente des graphes relatifs aux résultats du test « de déséquilibre postural » mis en œuvre par les inventeurs ;
- la figure 3 représente un gel électrophorétique et un graphe traduisant l'influence de la consommation d'un régime pauvre en polyamines sur le niveau de phosphorylation du résidu tyrosine de la sous-unité NR2B du récepteur NMDA.

Sur la base des mécanismes d'action possibles des polyamines au niveau des récepteurs NMDA, les inventeurs ont établi qu'en activant les sites polyamines de la fraction NR1 ou encore en modifiant la configuration spatiale d'une boucle de 21 acides aminés constitutive de cette sous-unité (cassette N1) pouvant se comporter comme un analogue de polyamine, les polyamines extra cellulaires jouaient un rôle critique dans le développement de la phosphorylation de la sous-unité NR2B des récepteurs NMDA induite par des influx nociceptifs. Ils ont donc recherché si une réduction des sources exogènes de polyamines avait un impact spécifique sur les processus de sensibilisation et de mémorisation de la douleur.

Dans ce but, des rats Sprague-Dawley ont été nourris avec un aliment solide à très faible teneur en polyamines (moins de 10 µg de polyamines par Kg d'aliment) synthétisé comme précédemment décrit (Kergozien et al., Life Sci. 1996, 58, 2209-15), ceci en accord avec les recommandations de Cheauveau et al. (Arch. Sci. Physiol., 1951, 5, 305-322), et répondant aux besoins nutritionnels journaliers des rongeurs. Sur les dessins ce régime alimentaire est indiqué par « régime pauvre en PA ».

Les contrôles ont été nourris avec le même aliment complémenté avec 54 mg/kg de putrescine, 27 mg/kg de spermidine et 7 mg/kg de spermine selon les

concentrations en polyamines présentes dans les aliments standards pour rongeurs. Sur les dessins, ce régime alimentaire est indiqué par « régime normal ».

Parallèlement de la néomycine à raison de 2g/L a été administrées aux rats dans leur eau de boisson.

- 5 Dans une première étape, les effets d'un régime pauvre en polyamines sur la sensibilité à la douleur ont été étudiés sur des rats normaux grâce au test classique de pression sur la patte avec mesure du cri émis (Test de Randall et Selitto modifié, Kayser et al., 1990, 508, 329-332).

- 10 Aucun changement dans le seuil nociceptif n'a été observé suite à un régime sans polyamines de sept jours. Plus précisément, le seuil nociceptif avant régime pauvre en polyamines a été observé à une pression correspondant à une masse de 280g sur la patte et de 281g après dix jours de régime pauvre en polyamines.

Ainsi, il a été démontré qu'un régime pauvre en polyamines n'exerce pas d'effet analgésique en tant que tel.

- 15 Parallèlement, il a été observé que ce régime pauvre en polyamines n'avait pas d'incidence sur l'activité locomotrice spontanée nocturne et diurne des rats testés, évalués selon les enregistrements téléométriques classiques.

- 20 Parallèlement, un tel régime n'affecte également pas les capacités de mémorisation des rats, capacités évaluées par des tests classiques de reconnaissance dans l'espace.

Aucun changement de température corporelle ni de poids n'a été observé chez les rats testés.

- 25 Ainsi, contrairement aux antagonistes des récepteurs NMDA, les régimes pauvres en polyamines donnés pendant plusieurs jours ne s'accompagnent pas d'effets secondaires psychotomimétiques apparents chez le rat.

Dans une seconde étape, les inventeurs ont étudié les conséquences d'un régime pauvre en polyamines dans le procédé de développement de la sensibilisation à la douleur, en comparant les effets de deux injections successives (0.2ml) d'une

solution saline à 1 % de carragénine (CAR) dans le coussinet plantaire des animaux. L'évaluation de la sensibilité à la douleur est effectuée grâce au test de Randall Selitto et le niveau de douleur apprécié par un test original (Test de Déséquilibre postural), qui permet d'apprécier quantitativement les changements d'appuis posturaux sur les pattes arrières du rat grâce à un système de jauge de contrainte (Rivat et al., 2002, World Congress on Pain Abstract, 10, 381-382). L'avantage de ce test réside dans le fait qu'il permet, grâce à l'évaluation quantitative d'un comportement antalgique (déséquilibre postural sur les pattes postérieures), d'évaluer un niveau de douleur spontanée ne requérant pas la mise en œuvre de stimuli nociceptifs expérimentaux brefs et discontinus comme dans le cas de la plupart des test classiques qui ne font qu'évaluer une sensibilité à la douleur (seuil nociceptif). Un second avantage de ce test est qu'il permet d'évaluer quantitativement l'efficacité réelle d'un traitement supposé antalgique tout comme cela peut être fait chez l'homme en clinique.

Comme représenté sur la figure 1a et sur la figure 1 b, aucun effet sur le seuil nociceptif ni sur le niveau de douleur n'a été relevé au cours de la première injection de carragénine (« D0 », soit J0 chez les rats ayant eu un régime pauvre en polyamines pendant sept jours avant l'inflammation). Toutefois, lorsque le régime pauvre en polyamines a été donné pendant sept jours de plus, l'hypersensibilité à la douleur tout comme l'augmentation du niveau de douleur observées durant les jours suivants ont été significativement réduites par rapport à celles observées chez des rats alimentés normalement.

Ainsi, chez les rats dont le régime pauvre en polyamines a été stoppé le jour avant une deuxième injection de carragénine (fig 1a-« D7 » soit 7<sup>ème</sup> jour), l'augmentation de l'hyperalgésie (sensibilisation à la douleur) succédant à un deuxième stimulus inflammatoire a été totalement supprimée chez les rats ayant préalablement été soumis à un régime pauvre en polyamines. Le régime pauvre en

polyamines prévient donc aussi bien l'hyperalgie associée avec la première qu'avec la seconde injection de carragénine.

Ceci prouve qu'un régime pauvre en polyamines qui est complètement exempt d'effet anti-inflammatoire s'oppose au développement du processus de sensibilisation à la douleur qui résulte régulièrement de stimuli nociceptifs inflammatoires successifs et freine donc la mémorisation.

Dans une troisième étape, l'effet d'un régime pauvre en polyamines a été testé chez des rats sur un modèle de douleur incisionnelle de type chirurgical incisés selon le modèle de Brennan et al. (Pain 1996, 64, 493-501) et traités par un opioïde largement utilisé en clinique humaine (fentanyl).

Comme le montre les figures 2a à 2d le régime pauvre en polyamines permet de prévenir totalement le renforcement par le fentanyl de l'hyperalgie de longue durée induite aussi bien par la douleur inflammatoire que par la douleur incisionnelle. Cet effet préventif est observé aussi bien en termes de sensibilité à la douleur (Test de Randall-Selitto, Fig. 2a-b) qu'en termes de niveau de douleur (Test du Déséquilibre postural, Fig2c-d).

Dans une quatrième étape (voir figure 4a à 4d), des tests ont été effectués sur des rats souffrant de douleurs bien établies de manière durable d'origine monoarthritique provoquées par l'injection d'adjuvant de Freund (CFA)(Butler et al. Pain, 1992, 48, 73-81) ou d'origine neuropathique par ligature du nerf sciatique (Bennet et Xie, Pain, 1988, 33, 87-107). L'efficacité de faibles doses de morphine a été également évaluée dans ces modèles animaux en sachant que les douleurs neuropathiques, bien que non complètement résistantes à la morphine, sont reconnues comme étant très peu sensible à la morphine ou à ses dérivés.

Ces tests montrent que la sensibilité à la douleur (Seuil nociceptif, Test de Randall-Selitto) et la sensation de douleur (Test de Déséquilibre postural) étaient réduites de façon importante en quelques jours chez les rats soumis à un régime pauvre en polyamines. De plus, le régime pauvre en polyamines a amélioré



l'efficacité de doses faibles de morphine, particulièrement chez les rats présentant des douleurs neuropathiques.

On peut penser qu'il sera possible, grâce à l'utilisation des compositions pauvres en polyamines de l'invention, de restaurer chez l'homme l'effet analgésique des substances opioïdes telles que la morphine

En référence à la figure 3, les protéines de la moelle épinière (région L4-L5) ont été extraites du rachis lombaire chez des animaux soumis ou non à un stimulus inflammatoire, ayant ou non été nourris avec un régime pauvre en polyamines, et ayant ou non été traités par du fentanyl. Les spots situés dans la partie supérieure de l'électrophorèse (1) révèlent les bandes protéiques correspondant aux protéines extraites par immunoprécipitation en présence d'anticorps anti-NR2B, puis révélées en présence d'anticorps anti-phosphotyrosine PY-99. Les spots situés dans la partie inférieure (2) montrent l'immunoréactivité des protéines extraites comme en (1), cette fois révélées par des anticorps anti-NR2B, mais ces dernières ayant préalablement réagi avec des anticorps anti-phosphotyrosine PY-99. Les histogrammes expriment l'intensité de phosphorylation du résidu tyrosine de la sous-unité NR2B du récepteur NMDA (1), par rapport à (2), ceci au cours des différents traitements. Les colonnes en clair correspondent aux animaux témoins, nourris avec un aliment contenant des polyamines (comme décrit précédemment) ; les colonnes en noirs correspondent aux animaux ayant consommé un régime pauvre en polyamines. Les résultats sont exprimés en moy  $\pm$  SEM. (\*)  $p < 0.05$ .

Ainsi, le régime pauvre en polyamines a réduit totalement, au niveau spinal, l'augmentation de la phosphorylation de la sous-unité NR2B des récepteurs NMDA induite par la douleur de type inflammatoire provoquée par l'injection de carragénine

En réduisant la composante hypersensibilité à la douleur liée à la phosphorylation de la sous-unité NR2B des récepteurs NMDA, sans éliminer la douleur elle-même, les compositions pauvres en polyamines faisant l'objet de l'invention, peuvent être utilisées dans le cadre de thérapies nutritionnelles non

invasives, capables d'améliorer à long terme la prise en charge de différents types de syndromes douloureux.

## REVENDICATIONS

1. Utilisation d'une composition alimentaire à usage humain présentant moins de 1600 picomoles de polyamines pour la réalisation d'un aliment thérapeutique destiné à lutter contre un syndrome ou une pathologie dans lequel ou dans laquelle la sous-unité NR2-B du récepteur N-méthyl-D-aspartate est impliquée.  
5
2. Utilisation selon la revendication 1 d'une composition alimentaire à usage humain présentant moins de 1600 picomoles de polyamines pour la réalisation d'un aliment thérapeutique destiné à lutter contre la sensibilisation, la mémorisation et par voie de conséquence la chronicisation de la douleur.
- 10 3. Utilisation selon la revendication 1 d'une composition alimentaire à usage humain présentant moins de 1600 picomoles de polyamines pour la réalisation d'un aliment thérapeutique destiné à lutter contre la tolérance aux effets analgésiques des analgésiques opioïdes .
4. Utilisation selon la revendication 1 d'une composition alimentaire à usage  
15 humain présentant moins de 1600 picomoles de polyamines pour la réalisation d'un aliment thérapeutique destiné à lutter contre la maladie d'Alzeihmer.
5. Utilisation selon la revendication 1 d'une composition alimentaire à usage humain présentant moins de 1600 picomoles de polyamines pour la réalisation d'un aliment thérapeutique destiné à lutter contre l'ischémie.
- 20 6. Utilisation selon la revendication 1 d'une composition alimentaire à usage humain présentant moins de 1600 picomoles de polyamines pour la réalisation d'un aliment thérapeutique destiné à lutter contre la maladie de Parkinson
7. Utilisation selon la revendication 1 d'une composition alimentaire à usage  
25 humain présentant moins de 1600 picomoles de polyamines pour la réalisation d'un aliment thérapeutique destiné à lutter contre la chorée de Huntington.
8. Utilisation selon la revendication 1 d'une composition alimentaire à usage humain présentant moins de 1600 picomoles de polyamines pour la réalisation d'un aliment thérapeutique destiné à lutter contre l'épilepsie.

9. Utilisation selon la revendication 1 d'une composition alimentaire à usage humain présentant moins de 1600 picomoles de polyamines pour la réalisation d'un aliment thérapeutique destiné à lutter contre la démence dont celle succédant à une infection virale.
- 5 10. Utilisation selon la revendication 1 d'une composition alimentaire à usage humain présentant moins de 1600 picomoles de polyamines pour la réalisation d'un aliment thérapeutique destiné à lutter contre la psychose maniaco-dépressive et autres syndromes de personnalités bipolaires.
11. Utilisation selon la revendication 1 d'une composition alimentaire à usage
- 10 humain présentant moins de 1600 picomoles de polyamines pour la réalisation d'un aliment thérapeutique destiné à lutter contre la dépendance vis-à-vis de substances à potentialité toxicomanogène.
12. Utilisation selon la revendication 1 d'une composition alimentaire à usage
- 15 humain présentant moins de 1600 picomoles de polyamines pour la réalisation d'un aliment thérapeutique destiné à lutter contre les acouphènes
13. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que ladite composition contient moins d'environ 400 picomoles/g de putrescine, moins d'environ 400 picomoles/g de spermidine, moins d'environ 400 picomoles/g de spermine et moins d'environ 400 picomoles/g de cadavérine.
- 20 14. Utilisation selon la revendications 13 caractérisée en ce que ladite composition contient moins d'environ 400, préférentiellement moins d'environ 200, picomoles/g de polyamines.
15. Utilisation selon la revendication 14 caractérisée en ce que ladite composition
- 25 contient moins d'environ 100, préférentiellement moins d'environ 50, picomoles/g de putrescine, moins d'environ 100, préférentiellement moins d'environ 50, picomoles/g de spermidine, moins d'environ 100, préférentiellement moins d'environ 50, picomoles/g de spermine et moins d'environ 100, préférentiellement moins d'environ 50, picomoles/g de cadavérine.

16. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que ladite composition contient, en pourcentage de poids sec par rapport au poids sec total : 10 % à 35 % de lipides, 8 % à 30 % de protéines, 35 % à 80 % de glucides, jusqu'à 10 % d'un mélange constitué de vitamines, de minéraux et d'électrolytes.
17. Utilisation selon la revendication 16 caractérisée en ce que ladite composition est enrichie avec au moins un inhibiteur de la synthèse intracellulaire des polyamines à raison d'au plus 15 % en poids par rapport au poids sec total de la composition.
18. Utilisation selon la revendication 17 caractérisée en ce que ladite composition est enrichie avec ledit inhibiteur à raison de 0,2 % à 7 % en poids par rapport au poids sec total de la composition
19. Utilisation selon la revendication 18 caractérisée en ce que ledit inhibiteur de ladite composition est un inhibiteur compétitif de l'ornithine décarboxylase.
20. Utilisation selon la revendication 19 caractérisée en ce que ledit inhibiteur compétitif de ladite composition est l' $\alpha$ -méthylornithine.
21. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que ladite composition contient au moins un antibiotique.
22. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que ladite composition est enrichie en vitamines.
23. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 16 à 22 caractérisée en ce que lesdits glucides de la composition appartiennent au groupe comprenant les polymères de glucose, les maltodextrines, le saccharose, les amidons modifiés, le glucose monohydraté, le sirop de glucose déshydraté, le monostéarate de glycérol et leurs mélanges.
24. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 16 à 23 caractérisée en ce que lesdites protéines de ladite composition appartiennent au groupe comprenant les protéines solubles du lait, les protéines de soja, les peptides de sérum, le jaune

d'oeuf en poudre, le caséinate de potassium, les peptides non phosphorylés, les peptides de caséine, le caséinate mixte, l'isolat de soja et leurs mélanges.

25. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 16 à 24 caractérisée en ce que lesdits lipides de ladite composition appartiennent au groupe comprenant  
5 l'huile de beurre, l'huile d'arachide, les triglycérides à chaîne moyenne, l'huile de pépins de raisin, l'huile de soja, l'huile d'onagre et leurs mélanges.

26. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 16 à 25 caractérisée en ce que lesdits lipides de ladite composition sont constitués par un mélange d'au moins une huile d'origine animale, d'au moins une huile d'origine végétale et de stéarate de  
10 glycérol.

27. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que ladite composition constitue la ration journalière alimentaire d'un être humain et en ce qu'elle comprend :

- entre 75 g et 500 g de glucides,
- 15 - entre 20 g et 185 g de lipides,
- entre 20 g et 225 g de protéines,
- des vitamines, des minéraux et des électrolytes en quantités suffisantes pour répondre aux besoins nutritionnels journaliers d'un être humain.

20 28. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que ladite composition constitue la ration journalière alimentaire d'un être humain et en ce qu'elle comprend :

- moins de 50 g et, préférentiellement, entre 1 à 10 g dudit inhibiteur de la synthèse intracellulaire des polyamines,
- 25 - entre 75 g et 500 g de glucides,
- entre 20 g et 185 g de lipides,
- entre 20 g et 225 g de protéines,

- des vitamines, des minéraux et des électrolytes en quantités suffisantes pour répondre aux besoins nutritionnels journaliers d'un être humain.

29. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée que ladite composition est un sous-multiple d'une ration journalière alimentaire d'un être humain et en ce qu'elle comprend :

- entre 75/X g et 500/X g de glucides,
- entre 20/X g et 185/X g de lipides,
- entre 20/X g et 225/X g de protéines,
- des vitamines, des minéraux et des électrolytes en quantités suffisantes pour répondre partiellement aux besoins nutritionnels journaliers d'un être humain, et

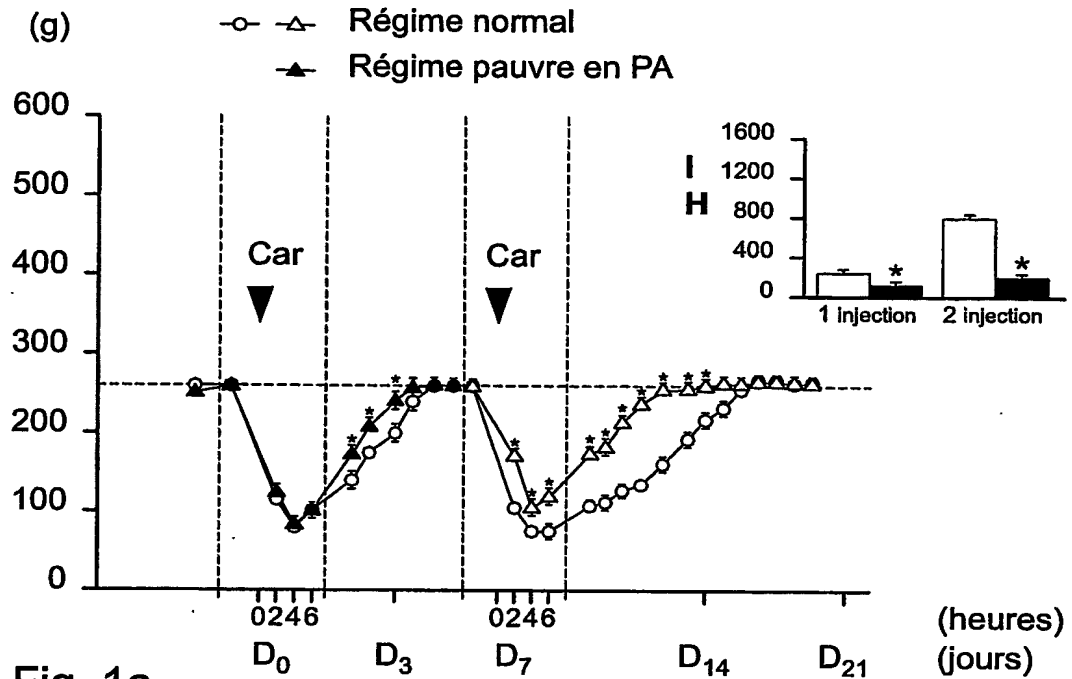
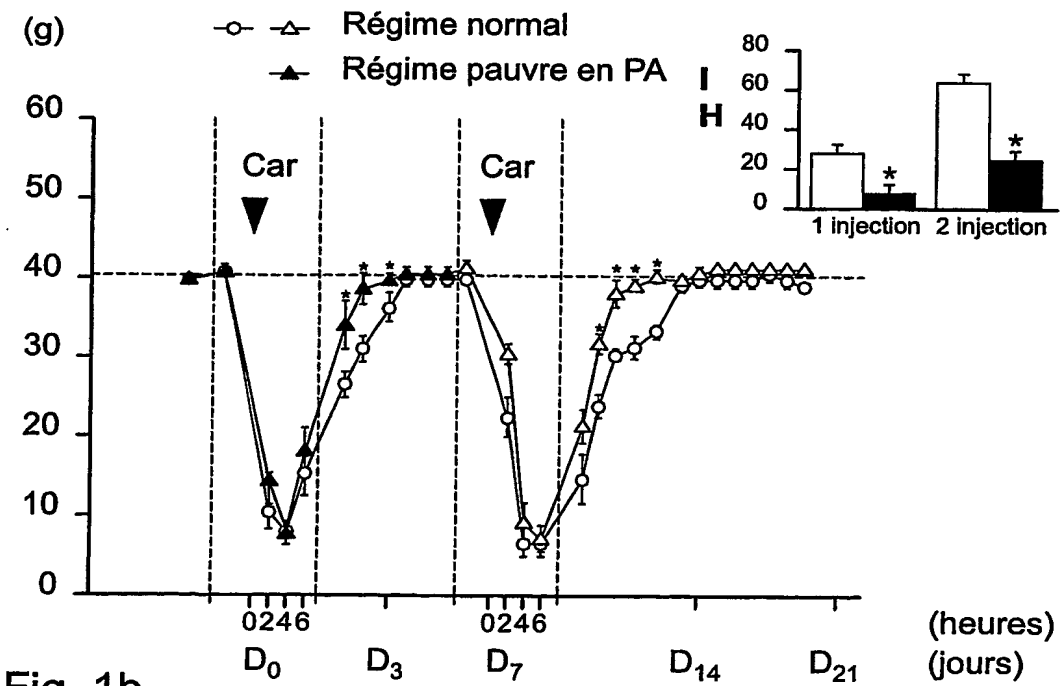
X étant un entier compris entre 2 et 8 et correspondant au nombre de rations devant être ingérées par le patient pour satisfaire ses besoins nutritionnels journaliers.

- Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que ladite composition est un sous-multiple d'une ration journalière alimentaire d'un être humain et en ce qu'elle comprend :
- moins de 50/X g et, préférentiellement, entre 1/X et 10/X g dudit inhibiteur de la synthèse intracellulaire des polyamines,
- entre 75/X g et 500/X g de glucides,
- entre 20/X g et 185/X g de lipides,
- entre 20/X g et 225/X g de protéines,
- des vitamines, des minéraux et des électrolytes en quantités suffisantes pour répondre partiellement aux besoins nutritionnels journaliers d'un être humain, et

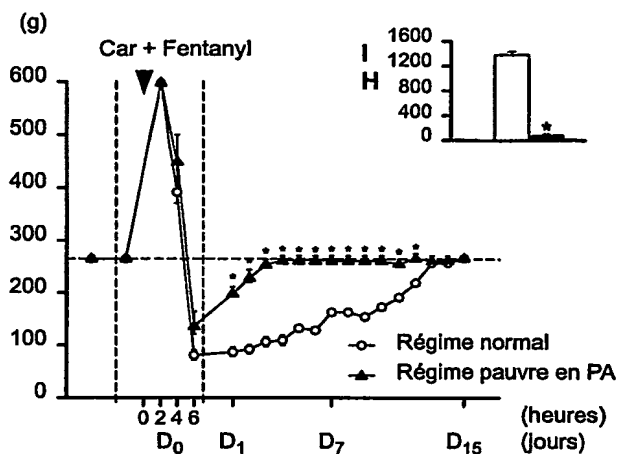
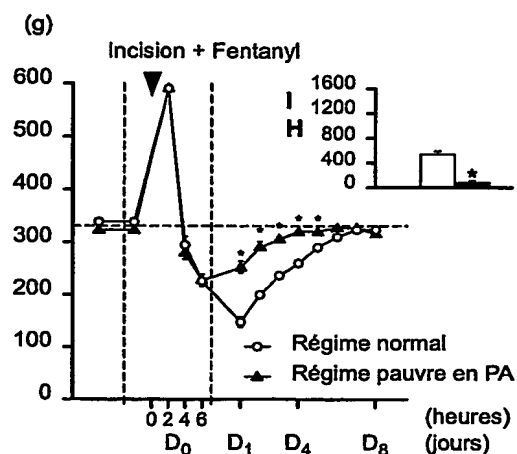
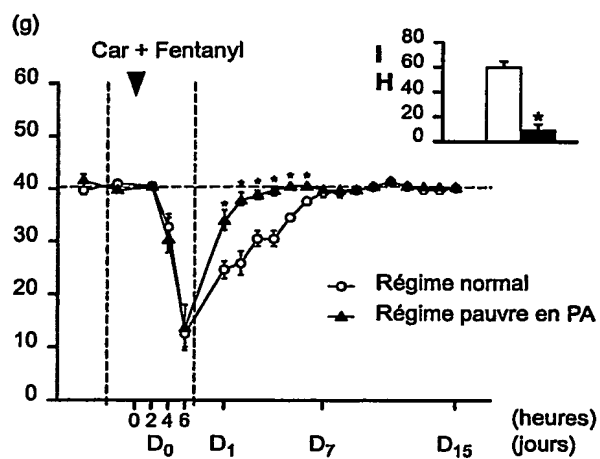
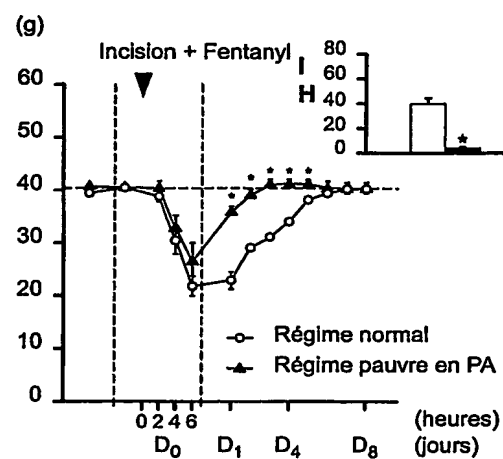
X étant un entier compris entre 2 et 8 et correspondant au nombre de rations devant être ingérées par le patient pour satisfaire ses besoins nutritionnels journaliers.

30. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que ladite composition se présente sous une forme sèche à dissoudre extemporanément dans un véhicule neutre.
31. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que ladite composition inclut un véhicule neutre la rendant prête à l'emploi.
- 5

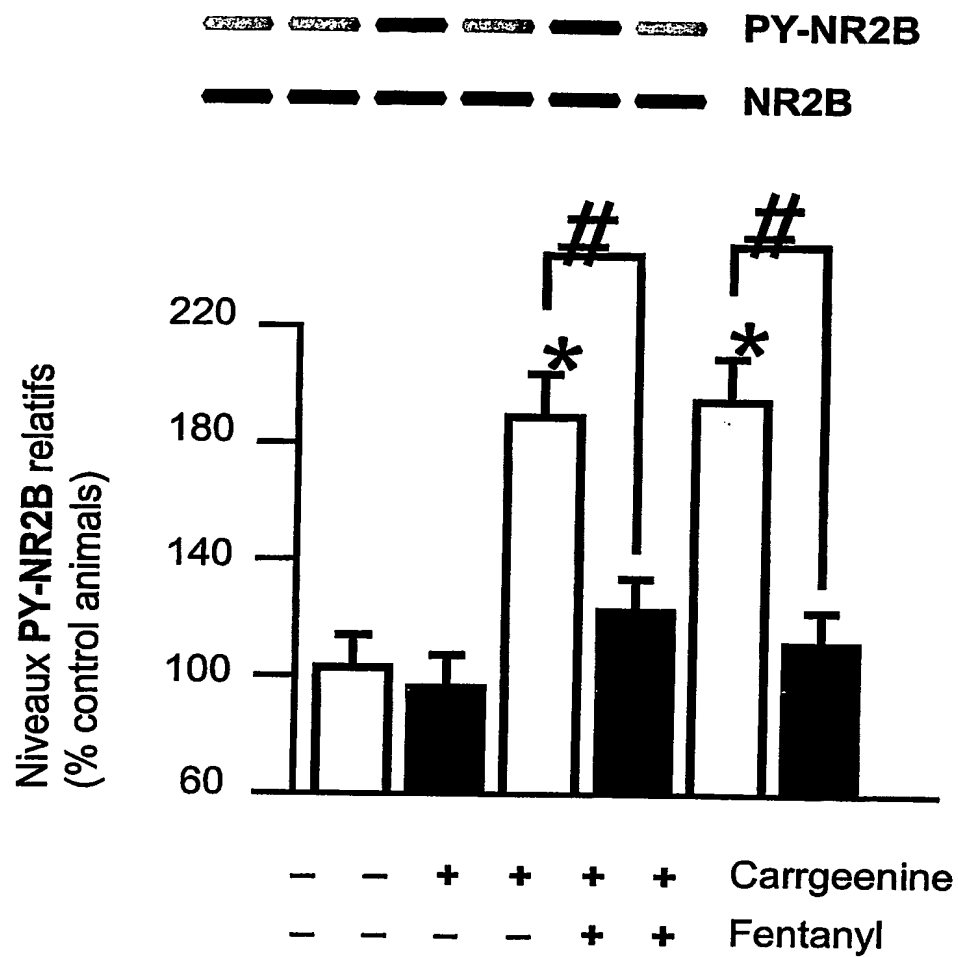


**1/4****Fig. 1a****Fig. 1b**

2/4

Fig. 2aFig. 2bFig. 2cFig. 2d

3/4

Fig. 3

4/4

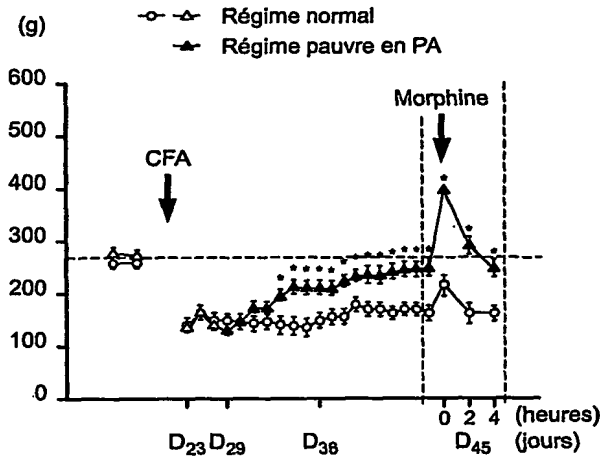


Fig. 4a

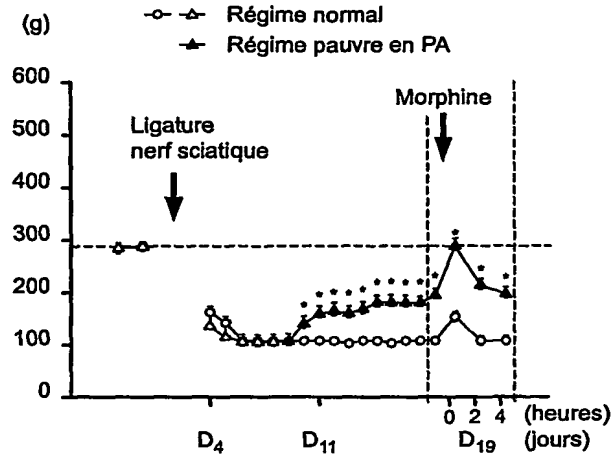


Fig. 4b

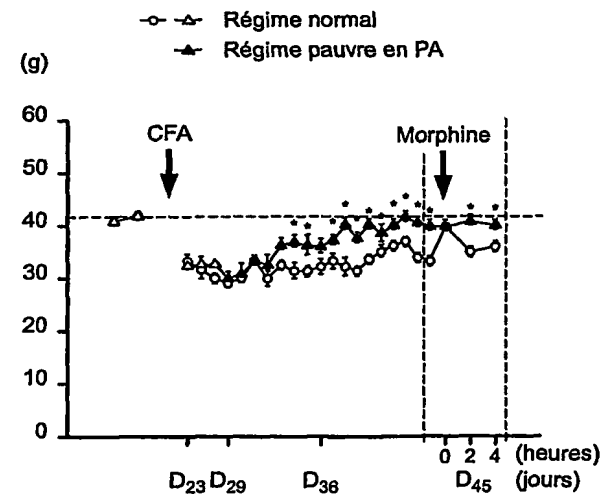


Fig. 4c

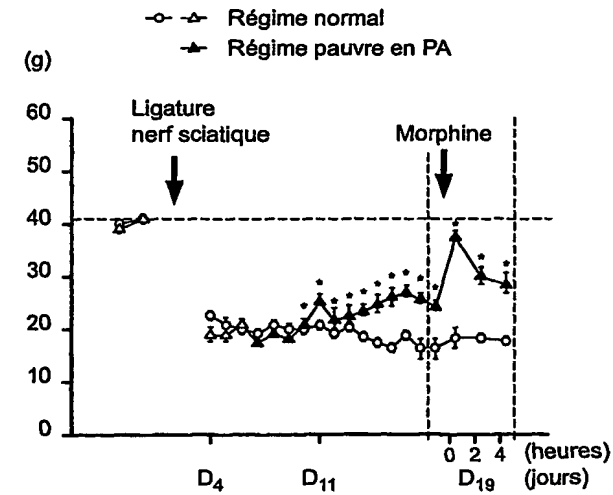


Fig. 4d

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR2004/001962

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/132 A23L1/305 A61P25/00 A61P31/12 A61P9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KERGOZIEN S ET AL: "Polyamine deprivation provokes an antalgic effect" LIFE SCIENCES, vol. 58, no. 24, 1996, pages 2209-2215, XP002309789 ISSN: 0024-3205 abstract	1-31
Y	US 6 114 392 A (GILAD GAD M ET AL) 5 September 2000 (2000-09-05) column 1, paragraph 3 column 2, line 7 - line 63 column 3, line 42 - line 55 column 4, line 26 ----- -/--	1-31

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 December 2004

Date of mailing of the international search report

29/12/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Giacobbe, S

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR2004/001962

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 1 085 011 A (ORIDIGM CORP) 21 March 2001 (2001-03-21) paragraph '0045! claims 1,2 figure 2	1-31
Y	WO 03/051348 A (MURPHY MICHAEL A) 26 June 2003 (2003-06-26) claim 1 page 3, line 25 - page 5, line 7 page 8, line 15 - page 9, line 12	1-31
Y	GILAD G M ET AL: "EARLY POLYAMINE TREATMENT ENHANCES SURVIVAL OF SYMPATHETIC NEURONS AFTER POSTNATAL AXONAL INJURY OR IMMUNOSYMPATHECTOMY" DEVELOPMENTAL BRAIN RESEARCH, vol. 38, no. 2, 1988, pages 175-181, XP002271146 & ISSN: 0165-3806 abstract	1-31
Y	GILAD G M ET AL: "TREATMENT WITH POLYAMINES CAN PREVENT MONOSODIUM GLUTAMATE NEUROTOXICITY IN THE RAT RETINA" LIFE SCIENCES, vol. 44, no. 25, 1989, pages 1963-1969, XP002271147 & ISSN: 0024-3205 abstract	1-31
Y	GILAD G M ET AL: "Novel polyamine derivatives as neuroprotective agents." THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS. OCT 1999, vol. 291, no. 1, October 1999 (1999-10), pages 39-43, XP002271148 ISSN: 0022-3565 the whole document	1-31
Y	WO 95/00041 A (UNIV RENNES ; MOULINOX JACQUES PHILIPPE (FR); QUEMENER VERONIQUE (FR)) 5 January 1995 (1995-01-05) cited in the application claims 1-19 the whole document	1-31
Y	WO 95/00042 A (UNIV RENNES ; MOULINOX JACQUES PHILIPPE (FR); QUEMENER VERONIQUE (FR)) 5 January 1995 (1995-01-05) the whole document claims 1-14 examples 1,2	1-31

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2004/001962

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6114392	A	05-09-2000	US 5677349 A	14-10-1997
EP 1085011	A	21-03-2001	AU 5942100 A	22-03-2001
			CA 2318004 A1	15-03-2001
			EP 1085011 A1	21-03-2001
			JP 2001172244 A	26-06-2001
			US 6646149 B1	11-11-2003
WO 03051348	A	26-06-2003	US 2003013772 A1	16-01-2003
			EP 1465611 A2	13-10-2004
			WO 03051348 A2	26-06-2003
WO 9500041	A	05-01-1995	FR 2706254 A1	23-12-1994
			FR 2706255 A1	23-12-1994
			AT 164731 T	15-04-1998
			AT 158149 T	15-10-1997
			AU 7076994 A	17-01-1995
			AU 7077094 A	17-01-1995
			CA 2165454 A1	05-01-1995
			CA 2165481 A1	05-01-1995
			DE 69405742 D1	23-10-1997
			DE 69405742 T2	23-04-1998
			DE 69409518 D1	14-05-1998
			DK 703732 T3	11-05-1998
			EP 0703731 A1	03-04-1996
			EP 0703732 A1	03-04-1996
			ES 2110244 T3	01-02-1998
			WO 9500041 A1	05-01-1995
			WO 9500042 A2	05-01-1995
			GR 3025699 T3	31-03-1998
			NO 955125 A	15-02-1996
			NO 955126 A	15-02-1996
WO 9500042	A	05-01-1995	FR 2706254 A1	23-12-1994
			AT 164731 T	15-04-1998
			AT 158149 T	15-10-1997
			AU 7076994 A	17-01-1995
			AU 7077094 A	17-01-1995
			CA 2165454 A1	05-01-1995
			CA 2165481 A1	05-01-1995
			DE 69405742 D1	23-10-1997
			DE 69405742 T2	23-04-1998
			DE 69409518 D1	14-05-1998
			DK 703732 T3	11-05-1998
			EP 0703731 A1	03-04-1996
			EP 0703732 A1	03-04-1996
			ES 2110244 T3	01-02-1998
			FR 2706255 A1	23-12-1994
			WO 9500041 A1	05-01-1995
			WO 9500042 A2	05-01-1995
			GR 3025699 T3	31-03-1998
			NO 955125 A	15-02-1996
			NO 955126 A	15-02-1996

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De  de Internationale No  
PCT/FR2004/001962

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K31/132 A23L1/305 A61P25/00 A61P31/12 A61P9/10

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	KERGOZIEN S ET AL: "Polyamine deprivation provokes an antalgic effect" LIFE SCIENCES, vol. 58, no. 24, 1996, pages 2209-2215, XP002309789 ISSN: 0024-3205 abrégé	1-31
Y	US 6 114 392 A (GILAD GAD M ET AL) 5 septembre 2000 (2000-09-05) colonne 1, alinéa 3 colonne 2, ligne 7 - ligne 63 colonne 3, ligne 42 - ligne 55 colonne 4, ligne 26 ----- -/--	1-31

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

9 décembre 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

29/12/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Giacobbe, S



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De... de Internationale No

PCT/FR2004/001962

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	EP 1 085 011 A (ORIDIGM CORP) 21 mars 2001 (2001-03-21) alinéa '0045! revendications 1,2 figure 2	1-31
Y	WO 03/051348 A (MURPHY MICHAEL A) 26 juin 2003 (2003-06-26) revendication 1 page 3, ligne 25 - page 5, ligne 7 page 8, ligne 15 - page 9, ligne 12	1-31
Y	GILAD G M ET AL: "EARLY POLYAMINE TREATMENT ENHANCES SURVIVAL OF SYMPATHETIC NEURONS AFTER POSTNATAL AXONAL INJURY OR IMMUNOSYMPATHECTOMY" DEVELOPMENTAL BRAIN RESEARCH, vol. 38, no. 2, 1988, pages 175-181, XP002271146 & ISSN: 0165-3806 abrégé	1-31
Y	GILAD G M ET AL: "TREATMENT WITH POLYAMINES CAN PREVENT MONOSODIUM GLUTAMATE NEUROTOXICITY IN THE RAT RETINA" LIFE SCIENCES, vol. 44, no. 25, 1989, pages 1963-1969, XP002271147 & ISSN: 0024-3205 abrégé	1-31
Y	GILAD G M ET AL: "Novel polyamine derivatives as neuroprotective agents." THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS. OCT 1999, vol. 291, no. 1, octobre 1999 (1999-10), pages 39-43, XP002271148 ISSN: 0022-3565 le document en entier	1-31
Y	WO 95/00041 A (UNIV RENNES ; MOULINOX JACQUES PHILIPPE (FR); QUEMENER VERONIQUE (FR)) 5 janvier 1995 (1995-01-05) cité dans la demande revendications 1-19 le document en entier	1-31
Y	WO 95/00042 A (UNIV RENNES ; MOULINOX JACQUES PHILIPPE (FR); QUEMENER VERONIQUE (FR)) 5 janvier 1995 (1995-01-05) le document en entier revendications 1-14 exemples 1,2	1-31

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relat

membres de familles de brevets

De de Internationale No

PCT/FR2004/001962

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 6114392	A	05-09-2000	US 5677349 A	14-10-1997
EP 1085011	A	21-03-2001	AU 5942100 A	22-03-2001
			CA 2318004 A1	15-03-2001
			EP 1085011 A1	21-03-2001
			JP 2001172244 A	26-06-2001
			US 6646149 B1	11-11-2003
WO 03051348	A	26-06-2003	US 2003013772 A1	16-01-2003
			EP 1465611 A2	13-10-2004
			WO 03051348 A2	26-06-2003
WO 9500041	A	05-01-1995	FR 2706254 A1	23-12-1994
			FR 2706255 A1	23-12-1994
			AT 164731 T	15-04-1998
			AT 158149 T	15-10-1997
			AU 7076994 A	17-01-1995
			AU 7077094 A	17-01-1995
			CA 2165454 A1	05-01-1995
			CA 2165481 A1	05-01-1995
			DE 69405742 D1	23-10-1997
			DE 69405742 T2	23-04-1998
			DE 69409518 D1	14-05-1998
			DK 703732 T3	11-05-1998
			EP 0703731 A1	03-04-1996
			EP 0703732 A1	03-04-1996
			ES 2110244 T3	01-02-1998
			WO 9500041 A1	05-01-1995
			WO 9500042 A2	05-01-1995
			GR 3025699 T3	31-03-1998
			NO 955125 A	15-02-1996
			NO 955126 A	15-02-1996
WO 9500042	A	05-01-1995	FR 2706254 A1	23-12-1994
			AT 164731 T	15-04-1998
			AT 158149 T	15-10-1997
			AU 7076994 A	17-01-1995
			AU 7077094 A	17-01-1995
			CA 2165454 A1	05-01-1995
			CA 2165481 A1	05-01-1995
			DE 69405742 D1	23-10-1997
			DE 69405742 T2	23-04-1998
			DE 69409518 D1	14-05-1998
			DK 703732 T3	11-05-1998
			EP 0703731 A1	03-04-1996
			EP 0703732 A1	03-04-1996
			ES 2110244 T3	01-02-1998
			FR 2706255 A1	23-12-1994
			WO 9500041 A1	05-01-1995
			WO 9500042 A2	05-01-1995
			GR 3025699 T3	31-03-1998
			NO 955125 A	15-02-1996
			NO 955126 A	15-02-1996